

## Синтез и исследование реакций енаминов, содержащих тиаамидную группу

Луговик К.И., Болгова А.И., Бельская Н.П., Бакулев В.А.

ФГАОУ ВПО «Уральский Федеральный Университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»,  
620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19; E-mail: belska@mail.ustu.ru

Method for the synthesis of 3-phenylamino-thioacrylamides has been conducted. Reaction activity of this compound has been theoretically investigated. Their reaction with dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD), alkylating agents and oxidation by N-chlorosuccinimide have been studied, as a results, we obtained a wide specter of heterocyclic compounds.

### Введение

Широкий спектр различных направлений практического использования тиаамидов делает актуальной разработку методов получения новых моноциклических и полициклических производных этих соединений, содержащих различные структурные фрагменты, влияющие на физико-химические свойства и биологическое действие.<sup>1</sup>

Целью нашей работы является сравнительное исследование структурных особенностей и химических свойств тиаамидов **2,3** содержащих енаминовый и гидразонный фрагменты.

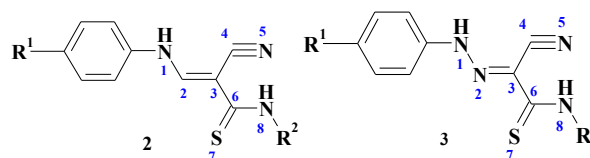
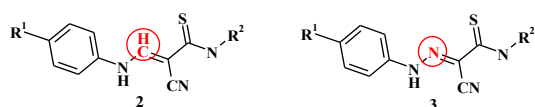


Рис.1. Нумерация атомов в исследуемых соединениях **2,3**

Таблица 1. Заряды на атомах молекул арилгидразонотиааминов **2**

R <sup>1</sup>	1N	2C	3C	6C	7S	8N
MeO	0.23	-0.15	-0.34	0.29	-0.25	-0.84
H	0.23	-0.15	-0.34	0.29	-0.25	-0.84
NO <sub>2</sub>	0.23	-0.15	-0.33	0.29	-0.24	-0.84

### Результаты и их обсуждение

Синтез исходных енаминов **2** был осуществлен тионированием карбоксамидов **1** реактивом Лавессона.

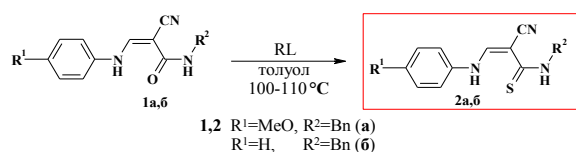


Схема 1. Получение тиааминов

Строение соединений **2а,б**, содержащих тиаамидную группу, подтвердили с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрии и данных элементного анализа.

Для определения наиболее активных центров в молекулах гидразонов **3** и енаминов **2**, мы рассчитали величину зарядов на атомах с помощью полуэмпирического квантово-химического метода AM1 (табл 1. и 2).

Таблица 2. Заряды на атомах молекул арилгидразонотиааминов **3**

R <sup>1</sup>	1N	2N	3C	6C	7S	8N
MeO	0.07	-0.09	-0.19	0.25	-0.77	-0.20
H	0.06	-0.10	-0.17	0.25	-0.76	-0.19
NO <sub>2</sub>	0.07	-0.13	-0.13	0.24	-0.76	-0.18

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее активным нуклеофильным центром енаминов **2** является атом азота N(8), в то время как для арилгидразонотиааминов **3** наибольший отрицательный заряд локализован на атоме серы S(7) тиаамидного фрагмента. Таким образом, при замене одного атома азота гидразонной группы в структуре соединений **3** на атом углерода происходит изменение активности нуклеофильных центров в молекуле енаминов **2а,б**.

Алкилирование арилгидразонотиа-ацетамидов **3**, в соответствии с данными квантово-химических расчетов, происходит с участием атома серы, в результате образуются тиаимидаты и тиаимидиевые соли **5**.<sup>2</sup> Енамины **2а,б** в тех же условиях в реакцию алкилирования не вступают.

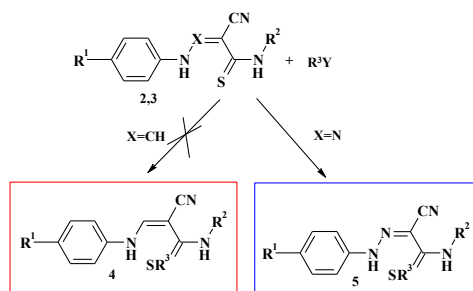
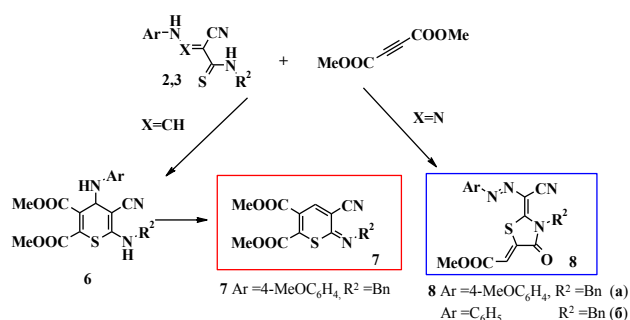
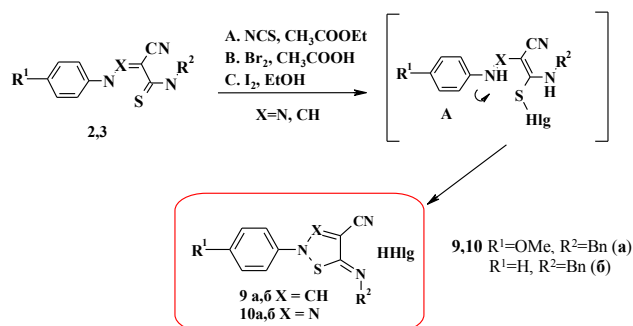


Схема 2. Алкилирование тиаминов

Арилгидразонотиаоацетамиды **3a,б** взаимодействуют с диметилловым эфиром ацетиленидикарбоновой кислоты (ДМАД) по механизму циклоконденсации с образованием тиазолидинонов **8**. Енамины **2a,б**, в тех же условиях дают тиопираны **7**, образование которых происходит по механизму [4+2] циклоприсоединения.

Схема 3. Взаимодействие тиаминов **2,3** с ДМАД

Окисление енаминов **2a,б** и арилгидразонотиаоацетамидов **3a,б** идет по одному механизму, с образованием 2,5-дигидроизотиазолов **9a,б** и 1,2,3-тиадиазолов **10**. Следует отметить, что если арилгидразонотиаоацетамиды легко окисляются  $I_2$ ,  $Br_2$ , N-хлорсукцинимидом (NCS), то для соответствующих енаминов **2** окисление в изотиазолы **9a,б** происходит только при воздействии NCS.

Схема 4. Окисление тиаминов **2,3**

В результате проведенного исследования мы показали, что замена одного гетероатома в молекуле гидразона на атом углерода приводит к изменению химических свойств этих соединений.

## Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках «Sorbfil UV-254» в системах хлороформ; хлороформ:ацетон (10:1); этилацетат:гексан (1:2); хлороформ:гексан (10:1). Спектры ЯМР  $^1H$  получены на спектрофотометрах «Bruker WM-250» (250 MHz) и «Bruker DRX-400» (400 MHz для  $^1H$  100 MHz для  $^{13}C$ ), внутренний стандарт TMC; масс-спектры зарегистрированы на спектрометре «Varian MAT 311A», ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ с прямым вводом образца в источник. Разделение и очистку веществ проводили с помощью жидкостной колонной хроматографии на силикагеле 0.035-0.070 мм, 60Å (Acros Organics).

**Общая методика получения тиаминов **2**.** Раствор 3 ммоль соединения **1** и реактива Лавессона 0.67 г (0.2 ммоль) в 100 мл толуола кипятили 4 ч, охладили до комнатной температуры, растворитель упарили, остаток перекристаллизовали из этилового спирта.

**N-Бензил-2-(1-пропенилбута-1,3-диенил амино)-2-цианотиаоакриламид (**2a**).**

Выход 75%. Т.пл.: 178-180 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , (см $^{-1}$ ): 2203 (CN), 2916 (CH), 3026, 3274, 3335 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.  $J$  (Гц): 4.85 и 4.94 (оба д, 2H,  $J=5.6$ , CH $_2$ ); 6.91-7.43 (м, 10H, Ar); 8.39 и 8.89 (оба д, 1H, CH,  $J=13.6$ ); 9.49 и 9.42 (оба т, 1H, NH,  $J=5.6$ ); 10.53 и 12.50 (оба д, 1H,  $J=14$ , NH). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 293 ( $M^+$ , 13.00). Вычислено для  $C_{17}H_{15}N_3S$ : C 69.60; H 5.15; N 14.32; S 10.93. Найдено, %: C 70.20; H 5.50; N 15.12; S 11.13.

**N-Бензил-3-(4-метоксифениламино)- тиаоакриламид (**2б**).**

Выход 74%. Т.пл.: 174 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.  $J$  (Гц): 3.75 и 3.76 и 3.77 ( три с, 3H, OCH $_3$ ), 4.35 и 4.84 и 4.93 ( три д, 2H,  $J=6.2$ , CH $_2$ ), 6.81-6.95 (м, 2H, Ar), 7.38-7.45 (м, 7H, Ar), 8.12 и 8.24 и 8.82 (три д, 1H,  $J=13.5$ , CH), 7.99 и 9.26 и 9.32 (три т, 1H,  $J=6.2$ , NH), 10.45 и 11.58 и 13.57 (три д, 1H,  $J=13.5$ , NH). Вычислено для  $C_{18}H_{17}N_3OS$ : C, 66.85%; H, 5.03%; N, 12.99%; S, 9.91%. Найдено: C, 66.60%; H, 5.12%; N, 13.15%; S, 9.70%.

**Общая методика реакции енаминов **2** с ДМАД.** Раствор 0.2 г (1 ммоль) енамина **4** и 0.11 г (2.5 ммоль) ДМАД в 5 мл хлороформа выдерживали при комнатной температуре и перемешивании до окончания реакции (TCX). Добавляли в реакционную массу гексан, выпавшие кристаллы выделяли фильтрованием.

**Диметилловый эфир 6-бензилимино-6H- тиопиран-5-циано-2,3-дикарбоновой кислоты (**7**).**

Выход 39%. Т.пл.: 240 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , (см $^{-1}$ ): 3000, 2940, 2860, 2840 (CH), 2180 (CN), 1650 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.  $J$  (Гц): 3.83 (с, 3H, OMe), 3.89 (с, 3H, OMe), 4.45 (с, 2H, NCH $_2$ ), 7.18-7.30 (м, 1H, Ar), 7.30-7.45 (м, 4H, Ar), 7.84 (с, 1H, CH). MS  $m/z$  (I $_{отн}$ , %): 342 ( $M^+$ , 6.56%). Вычислено для

$C_{17}H_{14}N_2O_4S$ : С, 59.64%; Н, 4.12%; N, 8.18%; S, 9.37%.  
Найдено: С, 59.60%; Н, 4.00%; N, 8.00%; S, 9.50%.

**Общая методика окисления акрилтиоацетамидов.**

Раствор 0.2 г (1 моль) соединения **4** и 0.25 г (3 ммоль) NCS в 100 мл этилацетата выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 1 ч. Выпавшие кристаллы выделяли фильтрованием.

**5-Бензилимино-2-(4-метоксифенил)-2,5-дигидроизотиазолин-4-карбонитрил гидрохлорид (9a).**

Выход 92%. Т.пл.: 136-137 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , (см<sup>-1</sup>): 2970, 2910, 2870, 2850 (CH), 2180 (CN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. *J* (Гц): 3.89 (с, 3H, OMe), 5.19 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.16 и 7.64 (AA'XX', 4H, *J*=9.2, Ar), 7.33-7.40 (м, 1H, Ar), 7.43 (т, 2H, *J*=7.5, Ar), 7.48-7.53 (м, 1H, Ar), 9.05 (с, 1H, CH), 11.38 (с, 1H, HCl). MS *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 321 (M<sup>+</sup>, 4.0%). Вычислено для  $C_{18}H_{15}N_3OS$ : С, 67.27; Н, 4.70; Cl, 9.93; N, 11.75; S, 8.95. Найдено: С, 66.87; Н, 5.10; Cl, 11.03; N, 12.22; S, 9.25.

**5-Бензилимино-2-фенил-2,5-дигидроизотиазолин-4-карбонитрил гидрохлорид (9b).**

Выход 83%. Т.пл.: 165-167 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , (см<sup>-1</sup>): 2831, 2942, 3056 (CH), 2225 (CN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. *J* (Гц): 5.13 и 5.14 (д, 2H, *J* = 5.6, CH<sub>2</sub>); 7.35 – 7.67 (м, 9H, Ar); 9.54 (с, 1H, CH); 11.66 (с, 1H, HCl). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 323 (M<sup>+</sup>, 2.95). Вычислено для  $C_{17}H_{13}N_3S$ : С 70.08; Н 4.50; N 14.42; S 11.00; Cl, 9.87. Найдено, %: С 71.08; Н 4.25; N 13.92; S 11.52; Cl, 10.56.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-03-96084-р\_урал\_а).*

### **Библиографический список**

- 1 Danilkina N.A., Mikhailov L.E. // Russ. J. Org. Chem. 2005. 783.
- 2 Jagodzinski T. S. // Chem. Rev. 2003. 197.